

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DS



Europäisches Patentamt

(19)

Europäischer Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 082 385

A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82111233.1

(51) Int. Cl.³: A 61 K 31/505

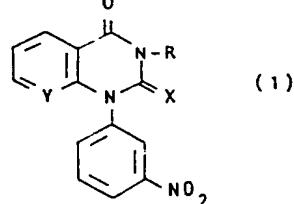
(22) Anmeldetag: 04.12.82

(30) Priorität: 18.12.81 DE 3150271

(71) Anmelder: Troponwerke GmbH & Co. KG
Berliner Strasse 156
D-5000 Köln 80(DE)(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.06.83 Patentblatt 83/26(72) Erfinder: Pelster, Bernhard, Dr.
An den Weiden 7a
D-5201 St. Augustin 1(DE)(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(72) Erfinder: Horstmann, Harald, Dr.
Claudiusweg 19
D-5600 Wuppertal 1(DE)(74) Vertreter: Jesse, Ralf-Rüdiger, Dr. et al,
Bayer AG Zentralbereich Patente Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(54) 1-(3-Nitrophenyl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und 1-(3-Nitrophenyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dione als cutane Arzneimittel.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

R für Wasserstoff, niedriges Alkyl, ungesättigtes niedriges Alkyl, substituiertes niedriges Alkyl oder Aralkyl,

X für Sauerstoff oder Schwefel und

Y für Stickstoff oder eine CH-Gruppe steht.

in cutan applizierbaren Arzneimitteln, insbesondere in solchen, die der Behandlung entzündlicher und oder schmerzhafter Prozesse dienen.

A1

385

082

EP

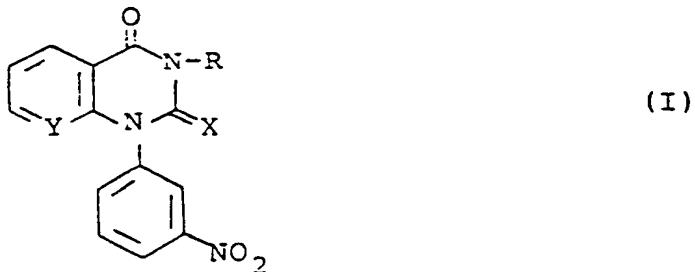
0

TROPONWERKE GmbH & Co. KG

5000 Köln 80
Berliner Straße 156
Je-by-c

1-(3-Nitrophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione und 1-(3-Nitrophenyl)chinazolin-2,4(1H, 3H)-dione als cutane Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

5 R für Wasserstoff, niedriges Alkyl, ungesättigtes niedriges Alkyl, substituiertes niedriges Alkyl oder Aralkyl,

X für Sauerstoff oder Schwefel und

Y für Stickstoff oder eine CH-Gruppe steht,

10 in cutan applizierbaren Arzneimitteln, insbesondere in

- 2 -

solchen, die der Behandlung entzündlicher und/oder schmerzhafter Prozesse dienen. Niederes Alkyl bzw. Aralkyl bedeutet Reste mit 1-20 C-Atomen, vorzugsweise 1-6 C-Atomen, besonders bevorzugt 1-4 C-Atomen.

5 Die pharmazeutische Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Herstellung ist bereits in der DE-OS 2 459 060 und DE-OS 2 459 090 beschrieben. Pharmakologische Wirkungen wurden nachgewiesen, indem man die Substanzen Nagern i.p. oder p.o. appliziert. Orale Applikation der Substanzen ist in vielen Fällen mit erheblichen Nebenwirkungen wie Nausea oder Tachyphylaxie verbunden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I in geeigneter Form bei topischer Anwendung stark entzündungshemmend wirken, ohne die oben beschriebenen Nebenwirkungen auszulösen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher topisch applizierbare Arzneimittel, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten. Das topisch applizierbare Arzneimittel muß dazu in einer Form vorliegen, welche den vorgesehenen Einsatz zuläßt.

Zur vorliegenden Erfindung gehören ferner pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung

dieser Zubereitungen und die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I als und in cutan applizierbaren Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung von entzündlichen und/oder schmerzhaften Prozessen.

5

Unter cutaner Anwendung im Sinne der vorliegenden Erfindung wird die topische Anwendung allgemein sowie die Anwendung bzw. Aufbringung auf Schleimhäute ausgenommen der Mundschleimhaut verstanden.

10 Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien
15 Suppositorien, Lösungen gegebenenfalls auch in mikroverkapselter Form, Suspensionen und Emulsionen, Sprays, Puder, Gele, Salben, Pasten, Cremes und generell feste und flüssige Gemische genannt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können den oder die
20 Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltigemittel, 25 z.B. Glycerin, (d) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und

(e) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (f) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (g) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (h) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (h) aufgeführten Stoffe.

Die Zubereitungen können auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C_{14} -Alkohol mit C_{16} -Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen-glykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Maiskeimöl, Olivenöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

- 5 -

- Für die Herstellung von Lösungen bzw. Suspensionen oder Emulsionen der cutan zu applizierenden Substanzen werden erfindungsgemäß besonders bevorzugt Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Lutrol, Cremophor,
- 5 Ricinusöl, Erdnußöl, N-Methylpyrrolidon, Etofenanamat und Salicylsäuremethylester eingesetzt.
- Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendier-
- 10 mittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylenesorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- Die genannten Formulierungsformen können auch gefärbte und farbgebende Mittel, Konservierungsstoffe sowie geruchsverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl enthalten.
- Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vor-
- 20 zugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamt-mischung vorhanden sein.
- Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

- 5 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin bei der Bekämpfung von entzündlichen
10 und/oder schmerzhaften Prozessen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,1 bis etwa 100, vorzugsweise 0,5 bis
15 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 70, insbesondere 0,1 bis 2,0 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts und der Art und der Schwere der Erkrankung.

- 25 Die Erfindung betrifft bevorzugt die topische Anwendung von 1-(3-Nitrophenyl)pyrido[2.3-d]pyrimidin-2.4(1H, 3H)-dionen der allgemeinen Formel I, worin Y für N steht.

- 7 -

und von 1-(3-Nitrophenyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)-dionen,
worin Y für CH steht. R hat in beiden bevorzugten Fällen
die Bedeutung von Wasserstoff, niedrigeren Alkylgruppen
mit bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, niedrigeren
5 Alkenylgruppen mit bevorzugt 3 bis 5 Kohlenstoffatomen,
Halogenalkyl, Propargyl, Cyclopropylmethyl, niedrigeren
Halogenalkylgruppen mit bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoff-
atomen, niedrigeren Trihalogenalkylgruppen mit bevor-
zugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Acetoxyethyl, niedrigeren
10 Hydroxyalkylgruppen, bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoff-
atomen, niedrigeren Alkoxyalkylgruppen mit bevorzugt
2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Vinyloxyethyl, Hydroxy-
ethoxyethyl, Carboxymethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2,3-
Epoxypropyl, Diethylaminoethyl, 4-Methylpiperazinethyl,
15 Benzyl, Phenethyl oder Cinnamyl und X die Bedeutung
von Sauerstoff oder Schwefel.

Besonders bevorzugte Substanzen sind:

Verb. 1 1-(3-Nitrophenyl)-3-ethylchinazolin-2,4(1H, 3H)-
dion

20 Verb. 2 1-(3-Nitrophenyl)-3-(2-fluorethyl)-chinazolin-
2,4(1H, 3H)dion

Verb. 3 1-(3-Nitrophenyl)-3-ethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-
2,4(1H, 3H)dion

Die ödemhemmende Wirkung der Testsubstanzen nach topi-

scher Anwendung wurde mit Hilfe des durch Kaolin induzier-
ten Ödems der Rattenpfote ermittelt.

Die Versuche wurden mit männlichen Ratten (Stamm: Bor:
WISW (SPF-Cpb; Gewicht: 150-220 g) durchgeführt. Eine
5 Stunde vor Auslösung des Ödems (0,1 ml Kaolinsuspension/Tier subplantar) wurde den Tieren die im jewei-
lichen Lösungsmittel gelöste Substanz auf die am Tage
zuvor geschorene Rückenhaut aufgetragen und leicht ein-
massiert; zur Kontrolle wurde eine zweite Tiergruppe
10 mit reinem Lösungsmittel ohne Substanz behandelt. Die
Pfotenvolumina wurden nach der Methode von F. Kemper
und G. Ameln, Z. ges. exp. Med. 131, 407 (1959), ge-
messen, wobei die Differenz von Pfotenvolumen 5 Stunden
nach der Ödemprovokation und dem normalen Pfotenvolumen
15 das Ödemvolumen ergibt.

Zunächst wurde beispielhaft die DE₅₀ für Verb. 1 nach
cutaner Applikation in Dimethylsulfoxid bestimmt. Es
wurde gefunden, daß durch cutane Applikation von 0,3 mg/
kg der Verb. 1 in Dimethylsulfoxid derselbe anti-
20 phlogistische Effekt erzielt werden kann, wie nach
oraler Applikation von 0,3 mg/kg.

In weiterführenden Untersuchungen wurden gleiche Mengen
der Verb. 1 (jeweils 0,3 mg/kg) in verschiedenen Lösungs-
mitteln cutan appliziert. Danach sind Dimethylsulfoxid,
25 Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Salicylsäuremethylester und bevorzugt N-Methylpyrrolidon im Hinblick auf
die antiphlogistische Wirkung besonders als Lösungs-
mittel für die cutane Applikation von Verb. 1 geeignet.
(Tab. 1)

- 9 -

Tab. 1 Antiphlogistische Wirkung von Verb. 1

0,3 mg/kg, Applikationsart: cutan, Ratte ♀, n = 5
 (n = Anzahl der Ratten)

Lösungsmittel	% Hemmung des Kaolin-Ödems
Dimethylsulfoxid	48.3
Dimethylformamid	35.0
Dimethylacetamid	50.5
Lutrol	18.3
Cremophor	14.2
Ricinusöl	14.2
Erdnußöl	16.7
N-Methylpyrrolidon	63.2
Salicylsäuremethylester	77.1
(Salicyclsäuremethylester allein	39.4)

5 In gleicher Weise sind auch die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel I cutan anwendbar (Tab. 2).

Tab. 2 Hemmung des Kaolinödems nach cutaner Applikation von Lösungen der Testverbindungen in Dimethylsulfoxid

	Verbindung mg/kg (cutan)	% Hemmung des Kaolin-Ödems	DE ₅₀ (mg/kg)	Kaolin-Ödem p.o.
10	1 0.3	48.3	0.3	
	2 0.3	56.0	0.2	
	3 0.3	79.8	0.1	

Der erfindungsgemäße Vorteil der cutanen gegenüber der oralen Anwendung besteht darin, daß durch die Wahl dieser speziellen Applikationsart pharmakologisch wertvolle Substanzwirkungen erhalten bleiben, unerwünschte Nebenwirkungen jedoch vermieden werden können, d.h., durch cutane Anwendung in geeigneten Lösungsmitteln werden die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I überhaupt erst pharmazeutisch nutzbar.

Die Vermeidung der Nebenwirkungen durch cutane Applikation von Verb. 1 ist nachfolgend beispielhaft für Verb. 1 beschrieben.

1. Sowohl nach oraler als auch intramuskulärer Applikation von Verb. 1 treten bereits ab einer Dosis von etwa 0.1 mg/kg beim Hund starke emetische Erscheinungen auf. Diese emetische Wirkung beim Hund bleibt auch nach cutaner Applikation von 5 mg/kg der Substanz aus.
2. Verb. 1 induziert bei Ratten nach oralen Gaben über mehrere Tage nach bereits drei bis vier Tagen eine deutliche Tachyphylaxie. Dieser Wirkungsverlust der untersuchten Substanz wird durch ihre cutane Applikation vollständig vermieden. Verb. 1 zeigt auch nach 6 Tagen anhaltender topischer Vorbehandlung der Ratten mit in Dimethylsulfoxid gelöster Substanz (0.3 mg/kg/Tag) seine eindeutige ödemhemmende Wirkung.

Es war daher überraschend, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I in geeigneter Form bei topischer An-

wendung stark entzündungshemmend wirken, ohne die vorstehend beschriebenen Nebenwirkungen auszulösen.

Im folgenden werden noch einige typische erfindungsgemäße Mischungen, die sich besonders gut für die cutane Applikation eignen, angegeben. Die Mischungen werden wie vorstehend beschrieben zubereitet.

TVX bedeutet 1-(3-nitrophenyl)-3-ethylchinazolin-2,4-(1H,3H)-dion, Texapon, Natriumlaurylsulfat, IPM Isopropylmyristat und Aerosyl Siliziumdioxid.

10	TVX	1.0
	Texapon	40.0
	Isopropylmyristat	180.0
	Vaseline, weiß	739.0
	Paraffin	40.0
		<hr/>
		1000.0
15	TVX	1.0
	Texapon	40.0
	Isopropylmyristat	180.0
	Vaseline, weiß	734.0
	Paraffin	20.0
20	Aerosil	25.0
		<hr/>
		1000.0
	Polyäthylenglykol 300	500.0
	Polyäthylenglykol 1500	499.0
	TVX	1.0
		<hr/>
		1000.0

Cetylstearylalkohol	300.0
Paraffin, dickflüssig	348.0
Vaseline, weiß	350.0
TVX	2.0
	<hr/>
	1000.0

TVX	0.1
Milchsäureethylester	9.9
	<hr/>
	10.0

TVX	0.1
Aceton	6.9
IPM	3.0
	<hr/>
	10.0

TVX	0.1
Essigsäureethylester	6.9
IPM	3.0
	<hr/>
	10.0

Aufbereitung von TVX - Hemmung des Carrageenan-Pfotenödems der Ratte

		% Hemmung
TVX	0.03	
Milchsäureethylester	9.97	
	<hr/>	
	10.00	42.0
TVX	0.03	
Milchsäureethylester	6.97	
IPM	3.00	
	<hr/>	
	10.00	50.6
TVX	0.03	
Essigsäureethylester	9.97	
	<hr/>	
	10.00	31.0
TVX	0.03	
Essigsäureethylester	6.97	
IPM	3.00	
	<hr/>	
	10.00	64.1
TVX	0.03	
Aceton	9.97	
	<hr/>	
	10.00	41.7
TVX	0.03	
Aceton	6.97	
IPM	3.00	
	<hr/>	
	10.00	51.3

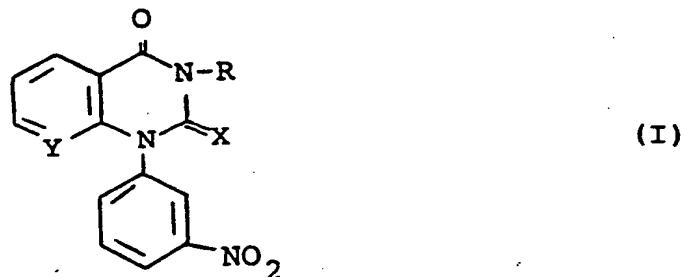
* Hemmung

TVX	0.03	
IPM	3.00	
Tween	2.00	
Isopropanol	4.97	
	<hr/> 10.00	
		55.1

TVX	0.03	
Tween	0.50	
Dowanol DPM	9.47	
	<hr/> 10.00	
		62.7

Patentansprüche

1. Cutan applizierbares Arzneimittel enthaltend
eine Verbindung der allgemeinen Formel I



5 in welcher

R Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl, beide gegebenenfalls ungesättigt und substituiert

X Sauerstoff oder Schwefel und

Y Stickstoff oder CH bedeutet.

- 10 2. Cutan applizierbares Arzneimittel gemäß Anspruch 1
enthaltend 0,1 bis 99,5 Gew.-% einer oder mehrerer
Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.
3. Cutan applizierbares Arzneimittel gemäß Anspruch 1 in
Form von Lösungen, Emulsionen, Suspension oder
15 Gemischen, z. B. Spray, Puder, Gel, Salbe, Paste oder
Creme.
4. Cutan applizierbares Arzneimittel gemäß Anspruch 1 bis
3 in einer Dosis von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je
24 Stunden.

5. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in eine cutane Applikationsform überführt wird.
- 5 6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von cutan applizierbaren Arzneimitteln.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als cutan applizierbares Arzneimittel.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in cutan applizierbaren Arzneimitteln.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in topisch applizierbarer Form bei der Bekämpfung von entzündlichen und/oder schmerzhaften Prozessen.
- 15 10. Verbindungen der allgemeinen Formel I zur cutanen Verwendung bei der Bekämpfung von entzündlichen und/oder schmerzhaften Prozessen.

20



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0082385

Nummer der Anmeldung

EP 82 11 1233

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.?)
D, X	DE-A-2 459 060 (HISAMITSU) * Seiten 14-19 *	1-10	A 61 K 31/505
D, X	DE-A-2 459 090 (HISAMITSU) * Seiten 11-16 *	1-10	

RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.?)			
A 61 K			

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 28-03-1983	Prüfer ALFARO I.
----------------------------------	--	----------------------------

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN

- X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
A : technologischer Hintergrund
O : nichtschriftliche Offenbarung
P : Zwischenliteratur
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument

L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument